



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Aspectos clínico-patológicos de la linfohistiocitosis  
hemofagocítica en niños del Hospital Infantil de  
México Federico Gómez de 1996 a 2006**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**

**DR. EFRAÍN AQUINO FERNÁNDEZ**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**DRA. ANA ITAMAR GÓNZALEZ AVILA**

**ASESOR:**

**DR. SANTOS ABEL BELLO GONZÁLEZ**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO**

**FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

**MÉXICO, D. F.**

**AGOSTO 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Aspectos clínico-patológicos de la linfohistiocitosis  
hemofagocítica en niños del Hospital Infantil de  
México Federico Gómez de 1996 a 2006.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**Dr. Efraín Aquino Fernández.**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. Ana Itamar González Ávila.**

**Firma: \_\_\_\_\_**

**ASESOR**

**Dr. Santos Abel Bello González**

**Firma: \_\_\_\_\_**



*Párate niño querido a la sombra de un laurel  
en donde empieza un camino y fíjate en lo que ves,  
quizá te hagas preguntas que tu sabrás responder  
en el momento preciso que haya plateado tu sien  
ese polvo del camino o cuando niegue la sombra ese frondoso laurel.  
Entonces sabrás pequeño la respuesta que hoy precisas  
y tú serás quien responda con amor y gran cariño  
cuando hasta tí llegue un niño que preguntara curioso...  
DIME, DIME MÁS,  
y tú indicarás sonriente donde se debe parar  
para ver pasar el tiempo que dudas le ha de quitar.*

*Fragmento de: YO QUIERO SER COMO TÚ  
(Autora: Lucía Fernández)*

***A mis Padres: Por enseñarme donde había de pararme.***

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS: Por obrar a través de mi persona, ah, y por ser Dios.

FAMILIA: Según mi extraña forma de pensar estamos hoy viviendo esta vida juntos por alguna razón que aun no comprendo, hemos formado lazos de toda índole, aun no se si hemos terminado con el ayer... Espero que no. Con esto me aseguraría que nos volveremos a encontrar.

### **NEGRO, GÜERA, TALE Y LUCHO**

Gracias por acompañarme en este camino, por apoyarme y en muchas ocasiones redirigirme el paso cuando me perdía, por no dejarme solo y por permitirme ser parte de su vida, son unos grandes Maestros y me hace muy feliz compartir esta estancia con ustedes.

Dr. Bello: Maestro gracias por la oportunidad, por todas sus enseñanzas, por compartirme sus experiencias.

Dra: Itamar: Ita gracias, no solo por ser una gran jefa sino que también una gran amiga y por transmitirme el amor a la hematología.

Pili y José

Gracias por su ayuda en este proyecto.

**GRACIAS A TODOS LOS QUE HAN ESTADO A MI LADO EN ALGUN TRAMO DEL CAMINO. SON PARTE DE ESTE LOGRO.**

**A USTEDES: PEQUEÑOS GRANDES GUERREROS NO SÓLO HAN SIDO LOS MEJORES LIBROS DE PEDIATRÍA Y HEMATOLOGÍA. SON UNA CONSTANTE CÁTEDRA DE VIDA**

## ÍNDICE

## PÁGINAS

ANTECEDENTES	1
MARCO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	12
HIPÓTESIS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	23
ANEXOS	25
REFERENCIAS	27

## ANTECEDENTES

En 1939 Scott y Roob Smith describieron por primera vez la hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis, ellos acuñaron el término de reticulosis histiocítica medular la cual fue considerada como una proliferación sistémica de histiocitos con fagocitosis activa de eritrocitos.<sup>1</sup> Posteriormente, en 1952 Farquhar y Clariereaux sugirieron el término reticulosis hemofagocítica familiar. Y en 1966 Rappaport, introdujo el término histiocitosis maligna con el que describía la enfermedad neoplásica.<sup>2</sup> Risdall el 1979 describió los primeros casos de síndrome hemofagocítico el cual se encontraba relacionado a la infección por virus.<sup>3</sup> Estableciendo que los casos de reticulosis histiocítica medular incluían dos entidades distintas de las cuales una era la histiocitosis maligna y la segunda era el síndrome hemofagocítico, aunque posteriormente en 1984 describe tres casos de síndrome hemofagocítico los cuales no se encuentran relacionados a infección viral ya que en los tres casos los pacientes presentaban sepsis bacteriana y prefirió llamarlo síndrome hemofagocítico relacionado a infección. Previamente ha sido llamada también linfocitosis generalizada de la infancia, linfocitosis familiar, (Favara, Farquhar, Inmashuku).<sup>4</sup>

En 1987 se formó la sociedad del histiocito la cual se encuentra compuesta por clínicos, patólogos e investigadores clínicos, interesados en el estudio de los síndromes de histiocitosis. En este mismo año la sociedad del histiocito desarrolló la clasificación de los síndromes histiocíticos en niños que incluían. Clase I relacionado a células dendríticas y que incluyen la histiocitosis de células de Langerhans y el Xantogranuloma. La clase II relacionado a los Macrófagos la cual incluye La linfocitosis hemofagocítica; la genética y la esporádica, así como la histiocitosis de senos con linfadenopatía masiva y la clase III Desórdenes malignos, la cual incluye la relacionada a monocitos (leucemia monocítica, histiocitosis maligna localizada o diseminada)<sup>5</sup>. Posteriormente en 1994 se revisó esta clasificación y se propuso una nueva nomenclatura: 1. Trastornos de las células dendríticas (de las cuales es la histiocitosis de células de Langerhans por

mucho la mas frecuente dentro de este grupo). 2. Anomalías relacionadas a los macrófagos (siendo la linfohistiocitosis hemofagocitica el padecimiento mas común y que comprende dos entidades diferentes: A) linfohistiocitosis hemofagocitica familiar (LHHF) y B) Linfohistiocitosis hemofagocitica secundaria (LHHS).<sup>4</sup>

La linfohistiocitosis hemofagocitica familiar y la secundaria son sumamente difíciles de de distinguir de otras entidades.<sup>6,7</sup> La LHHF es un desorden heredado en forma autosómico recesiva<sup>8</sup> y la historia familiar de esta entidad en la mayoría de los casos es negativa (la mayor parte son casos esporádicos) usualmente se dispara secundaria a un proceso infeccioso.

La linfohistiocitosis hemofagocitica secundaria no es una sola enfermedad sin embargo es la base de diversas condiciones que comprenden el mismo fenotipo de hiperinflamación. Existe la subdivisión de esta enfermedad aunque comparten la misma clínica, fisiopatología y hallazgos histológicos, sin embargo el tratamiento se encuentra modificado.<sup>9</sup>



## MARCO TEÓRICO

### Linfocitosis hemofagocítica familiar

Fue descrita en 1952, ocurre en la lactancia, y generalmente la edad de presentación es en menores de un año en el 70 a 80% de los casos,<sup>10,11</sup> aunque se ha reportado casos en niños mayores,<sup>12</sup> esta enfermedad debe ser tratada intensamente ya que ha probado ser invariablemente fatal.<sup>10</sup> La incidencia de esta enfermedad se ha estimado en 0.12 por 100,000 niños por año.<sup>13</sup> sin diferencia entre hombres y mujeres<sup>10, 13,14</sup> y la sobrevida media sin tratamiento se estima en 2 meses.<sup>7,10</sup>

### Linfocitosis hemofagocítica secundaria

En 1979 Risdall y colaboradores describieron un síndrome caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, y pancitopenia además de infiltrados pulmonares y eritema cutáneo<sup>3</sup> muchos pacientes tenían elevación de las transaminasas, altos niveles de bilirrubina o elevación de la fosfatasa alcalina entre otras manifestaciones. Desde el primer reporte de Risdall se describieron una variedad de pacientes los cuales presentaban la enfermedad relacionada a infección viral pero también describieron casos asociados a bacterias, hongos, rickettsiae, y protozoos aunque la mayoría de los casos en pacientes adultos.<sup>15</sup> Desde 1979 hasta 1995 se han reportado 219 niños con edades desde un día de vida hasta 18 años; mas del 50% de origen asiático, mas de la mitad presentaban el síndrome antes de los 3 años de edad y de ellos 18% menores de un año y de estos enfermos 30% tenían una condición asociada como inmunodeficiencia o tratamiento inmunosupresor; en 163 de esos casos se identificó un organismo que desencadena el síndrome, el mas frecuentemente encontrado es el virus de Epstein Barr.<sup>16</sup>

## Signos y síntomas

Los síntomas son muy variados, los mas frecuentemente encontrados son: fiebre, esplenomegalia y hepatomegalia, otros síntomas tempranos son rash, linfadenopatía, y síntomas neurológicos.

La fiebre es Ondulante, prolongada; aunque puede ceder en forma espontánea. Esplenomegalia y hepatomegalia es pronunciada y progresiva con mayor frecuencia se describe esplenomegalia.

El eritema no es característico, es transitorio y usualmente se relaciona a la fiebre. La linfadenopatía: se describe tan solo en el 50% de los casos y ocasionalmente puede ser muy marcada.

Signos de compromiso del sistema nervioso central: Pueden ser importantes y tempranos, aunque comúnmente se desarrollan en forma tardía conforme se desarrolla la enfermedad, estos pueden incluir irritabilidad, abombamiento de la fontanela, rigidez de nuca, hipotonía o hipertonía y crisis convulsivas.

Parálisis del 6to y 7mo nervios craneales, ataxia, hemiplejía/tetraplegia, ceguera y perdida del estado de alerta; además pueden desarrollar signos de aumento de la presión intracraneana.<sup>4, 10,17</sup>

Se presentan también síntomas pulmonares secundarios a acumulación de linfocitos y macrófagos pulmonares sin embargo hacer la diferenciación con infección pulmonar es difícil. Otros datos que se encuentran asociados los cuales son inespecíficos son: palidez, anorexia, edema, ictericia y falla en el crecimiento.<sup>18,19</sup> La presencia de púrpura y/o sangrados están asociados a trombocitopenia.<sup>7,10</sup>

## Hallazgos de laboratorio

### Citopenias:

En particular trombocitopenia, pero también se encuentra anemia y en menor grado neutropenia.

### Hipértrigliceridemia:

Es un hallazgo común de enfermedad sistémica con fiebre y que puede presentarse en los inicios de la enfermedad, por elevación de las lipoproteínas de bajo y muy bajo peso molecular y disminución de las de alto peso molecular, estas alteraciones disminuyen al remitir la enfermedad.<sup>10,20</sup>

### Alteraciones hepáticas:

Elevación de las transaminasas séricas (mayor a 900U/L), hiperbilirrubinemia (por arriba de 300mmol/L), que se relación al grado de daño hepático,<sup>10,21</sup> la elevación de la ferritina, hiponatremia e hipoalbuminemia son otros hallazgos que se han relacionado al estado general de inflamación.<sup>10, 21,22</sup>

### Alteraciones en la coagulación:

Estas son comunes durante la enfermedad activa, en particular hipofibrinogenemia, secundariamente se encontrara prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado, y en niños con afección hepática el tiempo de protrombina se encuentra alterado.<sup>10, 11, 13,22</sup>

### Líquido cefalorraquídeo:

Pleocitosis moderada, con predominio linfocitario, así como elevación de las proteínas.<sup>10,11,13</sup> Se pueden encontrar monocitos pero es raro encontrar hemofagocitosis inclusive en niños con datos clínicos compatibles con encefalitis el líquido cefalorraquídeo puede encontrarse normal.<sup>20</sup>

### Hallazgos histológicos:

Se encuentra principalmente acumulación de histiocitos no malignos en el sistema fagocito-mononuclear,<sup>9,10,24,25,26,27,28</sup> morfológicamente los histiocitos aparentan estar activados con presencia de hemofagocitosis, usualmente la hemofagocitosis afecta a los eritrocitos pero en ocasiones también plaquetas y leucocitos.

El bazo, hígado los ganglios linfáticos, la médula ósea y el sistema nervioso central son los sitios mas frecuentemente afectados.<sup>25,26</sup>

### Médula ósea:

El análisis de la médula ósea en pacientes con Linfocitosis hemofagocítica (familiar o secundaria) se realiza en estadio muy temprano de la enfermedad, esto se debe a que es un procedimiento rutinario en pacientes con citopenias y hepatoesplenomegalia, sin embargo usualmente al inicio de la enfermedad la médula ósea únicamente revela la presencia de hiperplasia sin que esto refleje datos que puedan ser compatibles con el diagnóstico de esta entidad y usualmente no se encuentra hemofagocitosis en forma evidente<sup>10,11,25</sup> reportando una médula ósea reactiva lo que podría considerarse de poca gravedad en relación con la severidad de los síntomas clínicos y los datos de laboratorio, en estadios tardíos de la enfermedad se encuentra celularidad disminuida, inclusive sin administración previa de medicamentos citotóxicos, siendo esto causa de diagnósticos erróneos como aplasia o hipoplasia medular.<sup>16</sup>

### Bazo:

Se encuentra un bazo crecido con aumento de la pulpa roja, infiltración de células mononucleares, demostrando la presencia de histiocitos con hemofagocitosis importante, la pulpa blanca se encuentra disminuida de tamaño con muy pocos linfocitos.<sup>16</sup>

### Ganglios linfáticos:

Se encuentra una gran acumulación de histiocitos con hemofagocitosis predominantemente en las zonas de las células T e involucro de los sinusoides que se encuentran frecuentemente dilatados, en la mayoría de los pacientes se encuentran los ganglios linfáticos con depleción de linfocitos la cual se observa mas en estados avanzados de la enfermedad aun sin antecedente de administración de esteroides o sustancias citotóxicas.<sup>16,29</sup>

### Hígado:

Se encuentra un infiltrado denso de linfocitos u pocos histiocitos en los espacios porta y mucho menos en los lóbulos hepáticos. El patrón histológico el cual demuestra datos compatibles con hepatitis crónica persistente en pacientes adultos, pocas veces se aprecia en niños la hemofagocitosis que se encuentra en el hígado es casi ausente y esta dada por las células de Kupffer.<sup>25</sup>

### Sistema nervioso central:

El daño que se observa microscópicamente es un fenómeno inflamatorio, caracterizado por edema en la mayoría de los casos, o en algunos casos cuando la enfermedad se encuentra ya en etapas avanzadas se puede observar destrucción de este tejido. La hemofagocitosis se observa con más frecuencia en las leptomeninges.<sup>17, 30, 31,32</sup>

### Patofisiología

La presentación clínica de la linfohistiocitosis hemofagocitica esta causada por un síndrome de hiperinflamación debido a la elevación de varios mediadores inflamatorios como son el Factor de Necrosis Tumoral (FNT), las interleucinas (IL) IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP.1-alfa), interferón gama y un numero importante de factores de crecimiento hematopoiteco liberados por linfocitos e histiocitos estimulados.<sup>32,33,34</sup> En pacientes con linfohistiocitosis hemofagocitica activa se encuentran niveles mas elevados de INF- gama que en pacientes con sepsis o con enfermedad inmunológica, es importante remarcar que la IL-1 beta no se encuentra elevada en la

linfocitosis hemofagocítica,<sup>35</sup> las citocinas inflamatorias son las responsables de la presencia de los marcadores de la enfermedad como son la citopenias, elevación de los triglicéridos, y la coagulopatía. La elevación de la cadena alfa del receptor soluble de la IL-2 (sCD25) y las altas concentraciones del ligando soluble FAS (CD178) son marcadores específicos los cuales reflejan la estimulación que han tenido por parte de los linfocitos T y los histiocitos,<sup>34, 36,37</sup> la elevación de la ferritina la cual es un importante marcador de la enfermedad esta regulada por el estrés oxidativo que se presenta.<sup>38</sup> La activación incontrolada de las células inmunológicas es probablemente secundaria a una respuesta inmunológica ineficaz a estímulos exógenos específicos como microorganismos infecciosos, toxinas, o productos del metabolismo. La causa subyacente del defecto inmunológico para que se desarrolle la linfocitosis hemofagocítica puede ser un defecto hereditario o bien un defecto adquirido en las células inmunológicas el cual puede ser iatrogénico secundario a trasplante o bien a tratamiento citotóxico, una deficiencia inmunológica adquirida puede estar dada secundaria a una infección de las células efectoras de la respuesta inmunológica,<sup>39</sup> o bien directamente a través de la acción inmunosupresora de mediadores de la inflamación.<sup>40</sup> Los pacientes con linfocitosis hemofagocítica presentan deterioro de las células natural killer (NK) o bien en la función de estas.<sup>34,41</sup> aunque en un estudio japonés se demostró que no todos los pacientes presentan esta disfunción o deterioro de las células NK, se ha demostrado que en la forma familiar esta alteración se presenta en todos los pacientes.<sup>34,37,42</sup> Aunque se ha demostrado esta alteración por lo menos en forma transitoria en pacientes que presentan la forma secundaria de la enfermedad.<sup>45</sup> Se ha encontrado que un alto porcentaje de padres de pacientes que padecen linfocitosis hemofagocítica familiar o secundaria, presentan disfunción de las células NK, además se ha encontrado disminución de la expresión de perforina en células citotóxicas y disminución de la actividad de las células T citotóxicas lo que resulta en una misma clínica para ambas enfermedades debido a una vía común de activación de esta.<sup>41, 46, 47,48</sup>

## Diagnóstico

Establecer el diagnóstico de estas enfermedades es difícil por lo que es altamente subdiagnosticada, en un estudio retrospectivo realizado en Suiza para medir la incidencia se encontró que la mitad de los niños con linfocitosis familiar no habían sido diagnosticados hasta que se realizó el estudio.<sup>13</sup>

Existen 2 situaciones importantes que no permiten que se haga un diagnóstico oportuno 1) la enfermedad es poco común y muchos médicos no la reconocen y 2) la clínica de estos pacientes es sumamente variada.<sup>16</sup>

## Criterios diagnósticos

Ya que realizar el diagnóstico de esta enfermedad según se comentó previamente es muy complicado por la variabilidad en la presentación y evolución; en 1991 el grupo de estudio de la sociedad del Histiocito propuso las guías para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica, con el fin de facilitar el diagnóstico de esta entidad e iniciar el tratamiento lo más pronto posible y con ello disminuir la morbi-mortalidad.<sup>7,16</sup> Estos criterios diagnósticos incluyen: Fiebre de más de 7 días de duración, esplenomegalia, citopenias que afecten por lo menos 2 líneas celulares (hemoglobina < 9g/dL, plaquetas < 100,000/L, neutrófilos < 1000/L), hipofibrinogenemia (< 1.5g/L) y/o hipertrigliceridemia (> 2mmol/L) así como presencia de hemofagocitosis en médula ósea o algún otro órgano, se tienen que cumplir cinco criterios de los mencionados, siendo obligatoria la presencia de hemofagocitosis en algún órgano del sistema fagocito-mononuclear.<sup>6,7</sup>

Algunos estudios demuestran que no todos los pacientes presentan todos los criterios de la enfermedad por lo menos al momento del inicio de la sintomatología lo que hace pensar que se trata de presentaciones atípicas de la enfermedad, la fiebre es menos pronunciada en neonatos y en niños con compromiso meníngeo. La hemofagocitosis es un hallazgo que genera controversia, algunos autores reportan que en menos del 50% de los pacientes con esta enfermedad se puede demostrar hemofagocitosis en el primer aspirado de médula ósea, mientras

que otros autores sostienen que en sus series el 100% de los pacientes presentaban hemofagocitosis en médula ósea,<sup>7,10,11,49,50</sup> esto en ocasiones retrasa el diagnóstico o bien la realización de otros estudios adicionales (biopsia de hígado, bazo o ganglios linfáticos) para considerar el inicio del tratamiento en el menor plazo posible. Incluso Henter recomienda iniciar el tratamiento aun cuando no se demuestre hemofagocitosis siempre que la clínica sea altamente compatible con la enfermedad.<sup>6</sup>

## Tratamiento

La mortalidad en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica del tipo familiar sin tratamiento es del 100% si no se administra.<sup>12,19</sup> El tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica debe entenderse por separado ya que los pacientes con enfermedad familiar sufren una alteración de las células NK que no mejora únicamente con medicamentos, sino que estos pacientes deben recibir un trasplante de médula ósea el cual es el único tratamiento curativo.<sup>51</sup> En 1994 la sociedad del histiocito desarrollo un protocolo de tratamiento común (HLH-94), tanto para la entidad familiar como para la secundaria, aunque es principalmente dirigido a pacientes con la variedad familiar, presentando muy buenos resultados en ambas situaciones, este es un tratamiento combinado con medicamentos anti-histiocitos y anti-células T, con el que se logra remisión inicial de los síntomas, consiste en combinar etoposido, con dexametasona (que atraviesa la barrera hematoencefálica), seguido de mantenimiento con ciclosporina A, y finalmente bolos de etoposido y dexametasona,<sup>51,52</sup> al lograr la remisión clínica en los pacientes con la variedad familiar es necesario realizar un trasplante de médula ósea,<sup>51,52,53,54</sup> en pacientes con la variedad secundaria es necesario encontrar la causa desencadenante de la enfermedad (Infección), el protocolo se debe seguir por 8 semanas esperando lograr remisión, en caso de no lograrla se considera continuar etoposido hasta conseguirla,<sup>51,52</sup> existen publicaciones en las cuales los pacientes fueron tratados únicamente con inmunoglobulina observando una respuesta hasta del 80%.<sup>56,57,58</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La histiocitosis hemofagocítica es una entidad que debido al espectro de alteraciones clínicas y de laboratorio que presenta se dificulta su diagnóstico y con ello el tratamiento oportuno, lo cual condiciona una morbilidad y mortalidad elevadas; conforme a los criterios planteados por la “sociedad para el estudio del histiocito” en cuantos de los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se realiza un diagnóstico clínico oportuno y en cuantos se abusa de los estudios histopatológicos de ellos, el aspirado de médula ósea.

## **JUSTIFICACIÓN**

Hasta el momento muchos autores recomiendan seguir rutinariamente los criterios diagnósticos para la linfocitosis hemofagocítica considerando la presencia de hemofagocitosis como un criterio mayor, por lo que se recurre a la realización de aspirados de médula ósea en varias ocasiones hasta demostrarse la misma, mientras que la enfermedad avanza, en este estudio se busca identificar un paciente que cumple con criterios suficientes para realizar el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en los que no se detecta hemofagocitosis en el primer aspirado de médula ósea, y conocer la frecuencia de la enfermedad y el desenlace de la misma en un grupo de niños atendidos en el HIM Federico Gómez, durante el periodo comprendido de enero de 1996 a enero de 2006 y describir el número y tipo de estudios histopatológicos a los que se recurrió para llegar al diagnóstico.

## **OBJETIVOS**

- 1.- Conocer la frecuencia de linfohistiocitosis hemofagocítica en nuestra institución.
- 2.- Conocer cuales son los criterios que con mayor frecuencia se presenta en los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica en esta institución.
- 3.- Conocer el numero de aspirados de médula ósea que se practican a un paciente con sospecha de linfohistiocitosis hemofagocítica antes de llegar al diagnostico.
4. Conocer la mortalidad en nuestra institución

## **HIPÓTESIS**

En los pacientes con sospecha de linfohistiocitosis Hemofagocítica en los cuales se encuentran criterios suficientes para diagnosticar linfohistiocitosis hemofagocítica la hemofagocitosis no se demuestra en el primer aspirado de médula ósea.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **a.- DISEÑO DEL LUGAR Y DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de los casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, reportados en el servicio de Hematología del Hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre enero 1996 a Diciembre de 2006.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Linfohistiocitosis hemofagocítica, recolectando los criterios clínicos, de las notas del expediente clínico, y se recolectaron los datos que arrojaron los estudios de laboratorio.

Se revisaron los aspirados de médula ósea de los pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica del archivo morfológico del laboratorio de hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **b.- RECURSOS**

Humanos:

Médico residente de 5to año de Hematología pediátrica del Hospital infantil de México, quien realizó la búsqueda de los pacientes con diagnóstico de Linfohistiocitosis hemofagocítica en la base de datos del servicio de hematología de dicho hospital, posteriormente realizó la revisión de los expedientes de laboratorio, y la revisión de los aspirados de médula ósea del archivo morfológico del laboratorio de Hematología.

Así mismo, llevará a cabo el análisis de los datos recabados conjuntamente con los asesores del estudio. Por último, el Médico Residente de 5to año será el responsable de redactar el documento final.

Dos asesores quiénes supervisaran tanto la revisión morfológica, como la metodología aplicada en el estudio, el análisis de los datos y la redacción del documento final.

#### c.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Se incluyeron todos los pacientes con diagnostico de linfohistiocitosis hemofagocitica primaria o secundaria, comprendidos entre los años 1996 a 2006.

2.- Pacientes que cuenten con expediente clínico accesible y completo.

#### d.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Aquellos pacientes que no cuenten con expediente completo o no se encuentre accesible.

2.- Pacientes en los cuales se realizo el diagnostico de linfohistiocitosis hemofagociticos en los que no se haya realiza un estudio completo.

### **VARIABLES**

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión del estudio, se recolectó la información de la madre o responsable del cuidado del paciente. Cuantitativa continua Meses cumplidos.

Sexo. Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. Se determinó según fenotipo durante la exploración física. Cualitativa nominal dicotómica. Masculino, Femenino.

Antecedente familiar. Es el hallazgo histórico de la condición en algún sujeto relacionado genealógicamente. Cualitativa nominal.

Fiebre. Temperatura corporal por arriba de 38.5 grados centígrados, diariamente por mas de 7 días de duración, información que se recolecto de la historia clínica y las hojas de enfermería. Cuantitativa continua.

Esplenomegalia: Se definió esplenomegalia al crecimiento del Bazo mayor a 3cm por debajo del reborde costal, obteniendo la información del expediente clínico. Cualitativa nominal.

Numero de aspirados de médula ósea: El número de aspirados que se tuvo que realizar en un paciente con criterios clínicos y de laboratorio hasta encontrar hemofagocitosis, los datos se obtuvieron de los reportes de los aspirados de médula ósea encontrados en el expediente clínico así como en el archivo morfológico del servicio de hematología. Cuantitativa discreta.

Hemofagocitosis: Es la demostración de células histiocíticas fagocitando eritrocitos, leucocitos o plaquetas al momento de la presentación o en algún momento de la evolución de la enfermedad. En cualquier órgano del sistema fagocito-mononuclear. Cualitativa nominal.

Anemia: Valores de hemoglobina por debajo de 9 g/dL sin causa evidente, esta información se recolecto de las notas de evolución, nota de ingreso y/o reporte de laboratorio. Cuantitativa continua.

Trombocitopenia: Se definió como cuenta plaquetaria menor de 100,000/microL. Está información se recolecto de las notas de evolución, nota de ingreso y/o reporte de laboratorio. Cuantitativa continua.

Neutropenia: Se definió como cuenta de neutrófilos menor de 1000/microL. esta información se recolecto de las notas de evolución, nota de ingreso y/o reporte de laboratorio. Cuantitativa continua.

Hipertrigliceridemia: Se definió como valores de triglicéridos en sangre mayor a 2nmol/L. esta información se recolecto de las notas de evolución, nota de ingreso y/o reportes de laboratorio. Cuantitativa continua.

Hipofibrinogenemia: Se definió como disminución de fibrinogeno por debajo de 150mg/dL. esta información se recolecto de las notas de evolución, nota de ingreso y/o reporte de laboratorio. Cuantitativa continua.

Patología de base: Condición clínica pre-existente hereditaria o adquirida que condiciona enfermedad. Cualitativa nominal.

Etiología infecciosa: Germen asociado, el cual se haya aislado durante su estancia hospitalaria y que se considere el disparador de la enfermedad. Cualitativa nominal.

## RESULTADOS

Durante los años 1996 a 2006, se registraron 38 pacientes según consta en la base de datos del archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el diagnóstico de Linfohistiocitosis Hemofagocítica (LHH), de estos se excluyeron 14 pacientes en el estudio por no contar con el expediente o bien que este no se encuentra accesible o debido a que no se realizó un estudio histopatológico completo. En el estudio se incluyeron 24 pacientes con una edad que va entre los 4 y los 168 meses y una media de 42 meses y la relación hombre:mujer de 1:1. (Tabla 1)

De los pacientes estudiados 20 (83.3%) eran previamente sanos o se desconocía si tenían una enfermedad de base, cuatro pacientes presentaban una enfermedad de base previo al diagnóstico de LHH, se encontró un paciente con síndrome de Chediak Higashi, un paciente con Leucemia Mieloide Aguda M1, un paciente con hipogamaglobulinemia común variable. Además un paciente con anemia hemolítica hereditaria (microesferocitosis), de estas entidades únicamente las primeras tres pueden tomarse como factores de riesgo para el desarrollo de linfohistiocitosis hemofagocítica, por su afección al sistema inmune.

Se estudiaron los criterios propuestos por la “sociedad del histiocito” para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, tomando en cuenta los datos clínicos, de laboratorio y la presencia de hemofagocitosis en algún órgano del sistema fagocito-mononuclear.

### Criterios clínicos y de laboratorio

En nuestro estudio encontramos que el 95.8% presentan esplenomegalia, el 100% de los pacientes presentan fiebre, anemia y trombocitopenia (según los rangos definidos por la sociedad del histiocito, para el diagnóstico de LHH), siendo la neutropenia el criterio de laboratorio que se encuentra con menor

frecuencia únicamente de un 75% (n-18). La hipertrigliceridemia la presentaron el 79.2% (n-19) de nuestros pacientes y el 83.3% (n-20) presentó hipofibrinogenemia. Los pacientes al momento del diagnóstico se encontraron con niveles de hemoglobina con una media de 6.35g/dL +/- 1.38g/dL sin que los resultados tengan relación con la evolución de la enfermedad ni el número de aspirados de médula ósea realizados. La trombocitopenia observada se obtuvo una mediana de 51,000/mL con un rango que va de 1500 hasta 99,000/mL. Se estudio la frecuencia de hepatomegalia aunque no es un criterio diagnóstico presentándose en un 87.5% (n-21). (grafica1)

En 13 (54.2%) de los pacientes no se logro aislar el germen que desencadeno la enfermedad contra un 45.8% de pacientes en los que se logro detectar el microorganismo causal. El virus de Epstein –Barr es el que se presentó mayor frecuencia 25% (n-6) seguido del Parvovirus B-19 con 12.5% (n-3), solo en un paciente se diagnostico Leishmaniasis y en otro se presento secundario a Rubéola.

La mortalidad en los pacientes con LHH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es de 41.7% (n-10). Fallecieron 10 pacientes de los cuales en 4 pacientes no se encontró hemofagocitosis en estudios premortem, en ellos se demostró en la necropsia. En los cuatro pacientes con enfermedades de base la mortalidad fue del 50%, los 2 pacientes fallecidos tenían una inmunodeficiencia como enfermedad primaria. En la tabla 2 se muestra el número de pacientes finados por grupo de edad, encontrando que la mayor mortalidad se presenta en menores de 3 años (n-6)

Se demostró hemofagocitosis en médula ósea en 19 pacientes (79%), sin embargo se comprobó que en el 58.3% (n-14) de los pacientes se debió realizar mas de 1 aspirado de médula ósea para establecer el diagnóstico morfológico, se realizaron de 1 a 5 aspirados de médula ósea en pacientes con sospecha de LHH, con una media de 2.46 aspirados por paciente para detectar hemofagocitosis.



En ninguno de los pacientes se reportó antecedente de familiares con la misma enfermedad o bien que hayan fallecido previamente con un cuadro similar, además no se realizaron estudios especiales de biología molecular o citometría de flujo para descartar enfermedad familiar, por lo que todos los enfermos se consideraron como LHH secundaria.

## DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron 24 expedientes de 39 pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de Enero de 1996 a Diciembre de 2006. En México se desconoce la incidencia de esta enfermedad, en nuestra institución se estimó una incidencia de 3.9 casos/año, En el Texas Children's Hospital se atendieron en 10 años un promedio de 19 pacientes, y otra institución pediátrica de nuestro país reportó una incidencia similar a la nuestra.<sup>50</sup> aunque Shinsaku Imashuku reporta en un estudio realizado en Japón a 82 pacientes tratados en 10 años, esta diferencia se debe a que el estudio se llevo a cabo en varios centros hospitalarios.<sup>60</sup> La edad de diagnóstico de nuestros pacientes es aproximadamente a los 4.2 años, de los 24 pacientes incluidos el 45.8% se encontraba por debajo de los 3 años de edad de estos el 8.3% eran menores de 1 año al momento del diagnóstico, Gritta Janka y cols reportan que esta entidad se presenta en un 18% en menores de 1 año de edad y aproximadamente el 50% de los pacientes son menores de 2 años,<sup>16</sup> Consideramos que varios de nuestros pacientes han sido subdiagnosticados y no se ha sospechado de esta entidad.

Como comentamos la LHH comprende 2 entidades la familiar y la secundaria las cuales clínica e histopatológicamente son difíciles de distinguir haciéndose mas fácil la distinción entre ambas cuando se cuenta con el antecedente familiar con la misma patología, sin embargo en nuestro estudio no pudimos demostrar ningún paciente con la entidad familiar. Esto último representa un sesgo ya que como se mencionó dentro de los antecedentes corresponde a una entidad de la cuál se piensa poco y muchos casos podrían estar subdiagnosticados. Ya que es difícil el diagnóstico per se de esta entidad decidimos estudiar con cuales criterios diagnósticos cursan nuestros pacientes y el numero de aspirados de médula ósea que se realizan para el diagnóstico, existen autores<sup>50,59</sup> los cuales han reportado la presencia de hemofagocitosis en médula ósea desde el primer aspirado de médula ósea y otros han reportado también la presencia de hemofagocitosis en

médula ósea y órganos del sistema fagocito-mononuclear (aunque sin reportar el número de aspirados de médula ósea) en el 100% de sus pacientes, nosotros encontramos que en 20.8% (n=5) de los pacientes no se demostró hemofagocitosis en aspirados de médula ósea, encontrando que tenemos que realizar un promedio de 2.5 aspirados de médula por paciente para demostrar hemofagocitosis, Janka en sus estudios así como Arico, Favara y Henter, han presentado que requieren más de 1 aspirado de médula ósea en más del 50% de los pacientes con sospecha de LHH, por lo que sugieren la realización de otros estudios (biopsia de bazo, hígado o ganglio linfático) en caso de no demostrar LHH en pacientes que cuentan con otros datos clínicos y de laboratorio que hagan sospechar de la enfermedad.<sup>4,5,7,16,24</sup>

En cuanto al resto de los criterios clínicos encontrados en nuestros pacientes es muy similar a lo reportado por Henter, Arico y Imashuku<sup>5,16,60</sup> en estudios similares a este. Aunque nuestro porcentaje es mayor que el de ellos en cuanto a la demostración de fiebre, anemia y trombocitopenia, el resto de los datos (esplenomegalia, hepatomegalia, hipertrigliceridemia y hipofibrinogenemia) es prácticamente el mismo.

Los microorganismos reportados en nuestro estudio es similar a los reportados en la literatura siendo el virus de Epstein Barr (VEB) el germen causal más frecuentemente aislado, en nuestro estudio no se identificó organismo causal en un 54.2%, en un reporte de las clínicas de hemato-oncología de Norteamérica únicamente en el 25.5% de los pacientes no se aisló el organismo, esta diferencia podría atribuirse a las características sociodemográficas de nuestra población y al hecho de que recurrimos a laboratorios externos para muchos de los estudios que se requieren para el diagnóstico, sin embargo en este reporte el VEB es también el germen etiológico más frecuentemente encontrado demostrando la presencia de este en más de un 50% (121/219) de los casos reportados.<sup>16</sup>

En nuestra experiencia encontramos un paciente con Leishmaniasis sistémica, y uno mas con rubéola, el 12.5% de los pacientes en los que se aisló un organismo desencadenante de la enfermedad fue el Parvovirus B-19 ocupando el 2do lugar en nuestra institución. En el estudio realizado por Imashuku, reporto que en solo el 18% de sus pacientes se aisló VEB.<sup>60</sup>

La mortalidad global en nuestra institución con pacientes con LHH es de 41.7% (n-10), de estos el 50% se aisló virus de Ebstein-Barr, en el 10% se aisló Parvovirus B-19, 2 de estos pacientes (20%) cursaban con una inmunodeficiencia. A este respecto nos encontramos dentro de lo que se reporta en otros estudios, Henter reporto una mortalidad de 59.5% en el estudio mencionado previamente (16). En cuanto a los pacientes que cuentan con una inmunodeficiencia primaria la mortalidad reportada va desde 48 a 60%<sup>59</sup>, en nuestro estudio la mortalidad fue de 100%, aunque uno de ellos falleció posterior a haber sido tratado en forma efectiva con el protocolo HLH94.

## CONCLUSIONES

La Linfohistiocitosis hemofagocítica es una entidad que como ha sido demostrado conlleva una mortalidad elevada en nuestro medio, aún con la terapia sugerida por el protocolo HLH94 de la “sociedad del histiocito”, así mismo se demostró que más del 80% de los enfermos cursan con al menos 5 criterios clínicos y de laboratorio que sugieren la enfermedad, sin demostrarse hemofagocitosis en la médula ósea en el estudio inicial, lo que retrasa el diagnóstico. Es por ello que proponemos como parte del protocolo de estudio inicial de todo enfermo con hepatosplenomegalia, fiebre y citopenia, la realización rutinaria de determinaciones séricas de triglicéridos, fibrinógeno, ferritina, para un diagnóstico temprano, y con ello otorgar una terapéutica temprana que disminuya la mortalidad de estos pacientes.

El estudio demuestra que se requiere más de un aspirado de médula ósea para detectar la presencia de hemofagocitosis en médula ósea, fue desde que se crearon los criterios para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica por la sociedad del histiocito, que el diagnóstico de esta enfermedad se ha facilitado, sin embargo continuamos esperando la presencia de hemofagocitosis en médula ósea para emitir el diagnóstico aun cuando el resto de los criterios se encuentren todos positivos, se debe replantear la posibilidad de realizar otros estudios (biopsia hepática, de bazo o ganglios linfáticos) después de un aspirado que no revele la presencia de histiocitos con hemofagocitosis, es importante que al cumplirse los criterios clínicos y de laboratorio debe ser suficiente un histiocito con hemofagocitosis para corroborar el cuadro.

Se deben mejorar los estudios realizados para el estudio de enfermedades infecciosas, las cuales son el disparador de esta entidad.

El diagnóstico de esta enfermedad es importante por lo alta letalidad que se presenta en esta enfermedad.

Consideramos, que se deben además que se deben realizar estudios de biología molecular en pacientes menores de 2 años para detectar alteraciones que puedan explicar una enfermedad familiar y plantear un tratamiento definitivo como un trasplante de MO en ellos.

Existen recursos con citometria de flujo para demostrar alteraciones en las células natural killer y linfocitos como el sCD25 y CD178 que deberían realizarse en todos aquellos enfermos que su condición clínica no permitan estudios invasivos como biopsia hepática, de ganglio o bazo para demostrar la hemofagocitosis.

Consideramos que se deben realizar más estudios en épocas futuras para valorar si existe disminución en la mortalidad cuando se inicia tratamiento al cumplirse con criterios clínicos y de laboratorio mientras se obtiene el resultado del estudio confirmatorio.

## ANEXOS

### ANEXO 1

**TABLA 1. Distribución por edad y sexo de pacientes con LHH atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ene. 1996 – Dic. 2006.**

Edad en meses	masculino	femenino	Porcentaje (%)	total
0 - 36	3	8	45.8	11
37 -60	5	2	29.2	7
61 y más	4	2	25	6

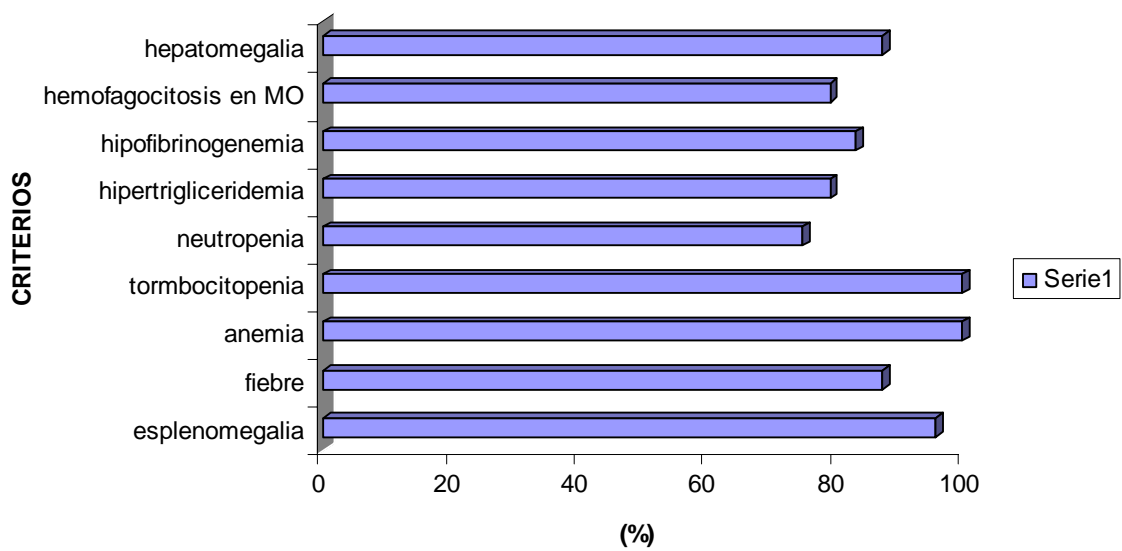
**Tabla 2: Número de pacientes fallecidos por grupo de edad de los pacientes estudiados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Ene. 1996 a Dic. 2006.**

Edad en meses	Vivos	Muertos	Total
0 - 36	5	6	11
37 -60	5	2	7
61 y más	4	2	6

ANEXO 2

GRÁFICA 1.

**HALLAZGOS CLINICOS, LABORATORIO Y ASPIRADO DE  
MEDULA OSEA ENCONTRADOS EN PACIENTES CON  
DIAGNOSTICO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GOMEZ 1996-2006.**





## REFERENCIAS

- 1.- Sullivan JL, Woda BA. Lymphohistiocytic Disorders. In Nathan and Oski's. Hematology of infancy and Childhood. 6<sup>th</sup> edition, W.B Saunders company (eds), Elsevier Science, Philadelphia. 2003. pp1375-1395.
- 2.- Janka GE. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2004; 124:4.
- 3.- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al: Virus associated hemophagocytic syndrome. Cancer 1979; 44:993.
- 4.- Favara BE, Feller AC, Paulli M. A contemporary classification of histiocytic disorders of childhood. Med Pediatr Oncol 1997;29:157.
- 5.- Writing Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1987;1:208.
- 6.- Henter J-I, Aricò M, Egeler M, et al: HLH-94. A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Med Pediatr Oncol 1997;28:342.
- 7.- Henter J-I, Elinder G, Öst A, and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Semin Oncol 1991;18:29.
- 8.- Gencik A, Singuer E, Müller H: Genetic analysis of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr 1984;142:248.
- 9.- Farquhar, J.W: & Claireaux, A.E. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child 1952;27:519.

- 10.- Janka G.E. Familial hemphagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221.
- 11.- Aricò M, Janka G, Fischer A, Henter J-I, et al: Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. *Leukemia* 1996;10:197.
- 12.- Allen M, De Fusco C, Legrand F, et al: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be?. *Haematologica* 2001;86:499.
- 13.- Henter J-I, Elinder G, Söder O et al: Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428.
- 14.- Aricò M , Neospoli L, Maccario R, et al: Natural cytotoxicity impairment in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 1988;63:292.
- 15.- Reiner AP, Spivak JL: Hematophagic histiocytosis: A report of 23 new patients and review of the literature. *Medicine* 1998;67:369.
- 16.- Janka G, Imashuku Sh, Elinder G. et al: Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435.
- 17.- Akima M, Sumi SM: Neuropathology of familial erytrophagocytic lymphohistiocytosis. Six cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1984;15:161.
- 18.- Imashuku S, Ikushima S, Esumi N, et al: Serum levels of interferon-gamma, cytotoxic factor and soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 1997;65:1937.

- 19.- Ladish S, Jaffe ES: The histiocytosis. In Pizzo PA, Poplack DG (eds): Principles and practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, p 491.
- 20.- Henter J-I, Carlson Lam Nilsson-Ehle P, et al: Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand 1991;80:675.
- 21.- Henter J-I, Elinder G: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Clinical review based on the findings in seven children. Acta Paediatr Scand 1991;80:269.
- 22.- Esumi N, Ikushima S, Todo S, et al: Hyperferritinemia in malignant histiocytosis, virus-associated hemophagocytic syndrome and familial hemophagocytic syndrome. Semin Diagn Pathol 1992;29:157.
- 23.- McClure PD, Strachan P, Saunders EF: Hypofibrinogenemia and thrombocytopenia in familial hemophagocytic reticulosis. Journal Pediatr 1974;85:67.
- 24.- Favara BE: The pathology of "histiocytosis". Am J pediatr Hematol/oncol 1981;3:45.
- 25.- Favara BE: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A hemophagocytic syndrome. Semin Diagn Pathol 1992;9:63.
- 26.- Goldberg J, Nezelof C: Lymphohistiocytosis: A multi-factorial syndrome of macrophagic activation. Clinic-pathological study of 38 cases. Haemato Oncol 1986;2:275.

- 27.- Katoka Y, Todo S, Morioka Y, et al: Impaired natural killer activity and expression of interleukin-2-receptor antigen in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 1990;65:1937.
- 28.- Perez N, Virelizier J, Arenzana-Seisdedos F, et al: Impaired natural killer cell activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J Pediatr* 1984;104:569.
- 29.- Hansmann ML, Rontogianni D, Janka-Schaub GE, et al: Familial Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Macrophages and T-accessory cells. *Pediatr Hematol Oncol* 1989;6:237.
- 30.- Haddad E, Sulis ML, Jabado N, et al: Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:794.
- 31.- Henter JI, Elinder G. Cerebrospinal haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1992;339:104.
- 32.- Henter JI, Elinder G, Söder O, et al: Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991;78:2918.
- 33.- Teruya-Feldstein J, Setsuda J, Yao X, et al: MIP-1(alpha) expression in tissues from patients with hemophagocytic syndrome. *Laboratory investigation* 1999;79:1583.
- 34.- Shneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, et al: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002;100:2891.

- 35.- Henter JI, Anderson B, Elinder G, et al: Elevated circulating levels of interleukin-1 receptor antagonists in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:21.
- 36.- Komp DM, Mcnamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989;73:1228.
- 37.- Imashuku S, Hibbi S, Tabata Y, et al: Biomarker and morphological characteristics of Epstein-Barr-Virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:131.
- 38.- Tsuji Y, Ayaki H, Withman S, et al: Coordinate transcriptional and translational regulation of ferritin in response to oxidative stress. *Mol Cell Biol* 2000;20:5818.
- 39.- Jerome KR, Tait JF, Koelle DM, Corey L. Herpes simplex virus Type 1 renders infected cells resistant to cytotoxic T-lymphocyte-induced apoptosis. *Journal Virol* 1998;72:436.
- 40.- Poggi A, Costa P, Tomasello E, Moretta L. IL-12-induced up-regulation of NCRP1A expression in human NK cells and consequent NCRP1A-mediated down-regulation of NK cell activation. *Eur J Immunol* 1998;28:1611.
- 41.- Sullivan KE, Dellat CA, Douglas SD, Filipovich AH, Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Research* 1998;44:465.
- 45.- Eife R, Janka GE, Belohradsky BH, Holtmann H, Natural killer function and interferon production in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Hematol/Oncol* 1989;6:265.

46.- Janka GE, Müller-Rosenber M, Schneider EM. Persistent defect of cellular cytotoxicity after Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2000;96:36b.

47.- Wulffraat NM, Rijkers GT, Elst E, et al: Reduced perforin expression in systemic juvenile idiopathic arthritis is restored by autologous stem-cell transplantation. *Rheumatology* 2003;42:375.

48.- Schneider EM, Lorenz I, Walther P, Janka-Schaub GE. Natural killer cell deficiency: a minor or major factor in the manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25:680.

49.- Grom A, Villanueva J, Lee S, et al: Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003;142:292.

50.- Monsiváis Orozco A, Síndrome hemofagocítico reactivo. En: Hemato-oncología pediátrica. Principios generales. Rivera Luna R. 1ª. Edición, Editores de textos mexicanos, S.A. de C.V. 2006. pp275-287.

51.- Imashuku S, Hibbi S, Todo S, et al: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with hemophagocytic syndrome in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 1999a;23:1228.

52.- Bolme P, Henter JI, Winiaarski J, et al: Allogeneic Bone Marrow Transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:331.

53.- Henter JI, Arico M, Egeler M, et al: Histiocyte Society et al: Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2373.

54.- Blanche S, Caniglia M, Girault D, et al: Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: A single center study of 22 cases. *Blood* 1991;78:51.

55.- Neospoli L, Locatelli F, Bonetti F, et al: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;7(suppl 3):139.

56.-Todo S, Fujiwara F, Ikushima S, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis with high dose VP16-containing conditioning regimen. *Leuk Lymphoma* 1990;1:361.

57.- Chan YET, Pi D, Chan GTC, et al: Peripheral T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol* 1989;7:275.

58.- Freeman B, Rathore MH, Salman E, et al: Clinical and laboratory observations: Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1993;123:479.

59.- Goulder P, Seward D, Hatton C: Intravenous immunoglobulin in virus associated haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child* 1990;4:275.

60.- Imashuku S, Hibi S, Todo S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and Childhood. *J Pediatr* 1997;130:352.